

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Policlinique de médecine

FACULTE DE MEDECINE
Professeur J. FABRE
Docteur B. KRAHENBUHL

**VALEUR PREDICTIVE DU SOUFFLE CAROTIDIEN
VIS-A-VIS DE LA MORBIDITE
ET DE LA MORTALITE VASCULAIRES**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jonathan Dean SIMON

de

NEW YORK (U.S.A.)

Thèse No 3651

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Policlinique de médecine

FACULTE DE MEDECINE
Professeur J. FABRE
Docteur B. KRAHENBUHL

**VALEUR PREDICTIVE DU SOUFFLE CAROTIDIEN
VIS-A-VIS DE LA MORBIDITE
ET DE LA MORTALITE VASCULAIRES**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jonathan Dean SIMON

de

NEW YORK (U.S.A.)

Thèse No 3651

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur J. Fabre et du docteur B. Krahenbuhl, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 février 1978

Le vice-doyen :
Antoine Cuendet

Thèse No 3651



INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont responsables d'environ 10% des décès selon les statistiques établies par l'OMS dans 50 pays (1). Presque tous les infarctus cérébraux s'accompagnent de lésions athéromateuses des artères à destinée cérébrale dans leurs segments extra-craniens (2). Ces lésions artérielles peuvent être pathogènes en réduisant la lumière du vaisseau ou comme sources d'embolies qui iront se loger dans les artères cérébrales (3, 4, 5, 6).

La détection systématique des lésions athéromateuses des artères carotides revêt donc une importance particulière. La palpation des vaisseaux du cou donne des informations peu fiables (7, 8). La découverte d'un souffle artériel sur le trajet des carotides constitue souvent le seul élément de l'examen clinique qui puisse orienter vers une affection du segment extra-cranien des artères à destinée cérébrale (9). Si la signification d'un souffle artériel comme signe d'atteinte de la carotide interne a été démontrée (10), l'influence du souffle carotidien sur la mortalité et la morbidité vasculaire est encore incertaine. En effet, peu de travaux ont été réalisés sur ce sujet et les avis sont partagés quant à la signification pronostique du souffle carotidien (11, 12, 13, 14, 15).

En pratique, une partie seulement des malades présentant un souffle carotidien subissent un examen artériographique en vue d'une chirurgie désobstructrice. Une sélection doit donc être opérée, avant tout sur des critères cliniques et en particulier la présence de symptômes ou de signes neurologiques (16). Lorsque le souffle carotidien est asymptomatique, différentes méthodes non invasives ont été proposées pour estimer les répercussions hémodynamiques éventuellement produites par les lésions artérielles ; les plus employées sont la mesure de la pression de l'artère centrale de la rétine et l'examen des artères à destinée cérébrale par la méthode ultrasonique de Doppler (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Si plusieurs travaux étudient la corrélation entre le résultat de ces tests non invasifs et l'artériographie (18, 21, 22), les informations manquent en ce qui concerne la signification prédictive de ces examens vis-à-vis de la mortalité des malades et des accidents cérébro-vasculaires.

Le développement continu des techniques d'investigations artérielles va sans doute susciter des études prospectives qui font actuellement défaut. Dans l'intervalle, il nous a paru intéressant d'analyser nos données disponibles, malgré les limites bien connues des études

rétrospectives. De fait, à l'analyse, ces données se sont révélées suffisantes pour permettre d'obtenir des conclusions documentées, susceptibles d'être affinées par des études prospectives et d'en orienter le protocole.

Dans l'étude rétrospective que nous présentons, la mortalité et la morbidité d'un groupe de malades présentant un souffle carotidien ont été comparées à celles de patients souffrant d'insuffisance artérielle des membres inférieurs. Nous avons non seulement étudié la signification pronostique du souffle carotidien, mais recherché les éléments qui ont une valeur prédictive sur la survenue d'un AVC ou d'une mort de cause vasculaire.

Patients et méthodes

Entre 1971 et 1976, un souffle de la région carotidienne a été constaté chez 182 malades examinés dans le cadre d'une consultation pour maladies vasculaires de la Polyclinique de Médecine. C'est sur ce groupe de patients que porte cette étude. Il s'agissait de 65 femmes et 117 hommes, dont l'âge variait entre 35 et 86 ans (moyenne 66 ans). Chez tous ces malades, le souffle avait été considéré comme d'origine carotidienne par l'examineur, après une auscultation de la région cardiaque, des creux sus-claviculaires et du cou. Dans 146 cas, il n'existait aucun symptôme suggérant une ischémie cérébrale permanente ou transitoire ; la consultation médicale était alors motivée par une insuffisance artérielle des membres inférieurs ou la découverte d'un souffle carotidien par le médecin traitant. Il existait des signes d'AVC permanente chez 7 malades ; des symptômes d'AVC transitoires étaient présents dans 5 cas. Vingt quatre patients présentaient des troubles pouvant être attribués à une ischémie cérébrale, tels que des vertiges, instabilité, perte de connaissance, céphalées ou troubles mnésiques (Tabl. I).

Un groupe témoin a été constitué, comportant 183 malades examinés à la même consultation pour maladies vasculaires pendant la même période. Tous ces patients souffraient d'une insuffisance artérielle des membres inférieurs d'origine très probablement artérioscléreuse, mais aucun d'eux ne présentait de souffle carotidien. Afin d'obtenir une homogénéité des deux groupes, nous avons choisi, pour chaque année de consultation, des malades de même âge (36 à 87 ans, moyenne 64 ans) et de même sexe (54 femmes et 129 hommes) que ceux du groupe avec souffle carotidien.

L'analyse statistique a montré que ces deux groupes étaient comparables quant à l'âge, au sexe, à la pression artérielle, à la fréquence du diabète, d'une hyperlipidémie et du tabagisme (Tabl. II).

Les facteurs de risque éventuels suivants ont été pris en considération :

1. Une hypertension artérielle, systolique (160mmHg ou plus).

2. Une hypertension artérielle diastolique (95 mmHg ou plus).
3. La présence d'un diabète ; ce dernier n'a pas été recherché de façon symétrique : ont été considérés comme diabétique tous les malades traités par l'insuline, les antidiabétiques oraux ou un régime diabétique.
4. Une hyperlipidémie, quels que soient son type et son degré d'importance.
5. Le tabagisme : que nous avons défini par l'usage quotidien du tabac, sans tenir compte de la quantité consommée.
6. La présence d'une complication vasculaire cérébrale antérieure à la consultation.
7. L'existence de symptômes pouvant suggérer une ischémie cérébrale, tels que vertiges, instabilité, perte de connaissance, céphalées ou troubles mnésiques.
8. Le résultat d'un examen de l'artère supra-orbitaire par la technique de Doppler, selon la méthode décrite par Brockenbrough (20): normalement, une compression manuelle de l'artère temporale produit une augmentation du flux antérograde de l'artère supra-orbitaire auscultée par la sonde de Doppler. En cas de sténose significative de la carotide interne, la compression temporale supprime ou inverse le flux supra-orbitaire. Cette méthode permet de détecter 78% des lésions diminuant le calibre de l'artère carotide interne de plus de 50 %.

Un questionnaire simple a été adressé à chaque patient, renseignant sur la morbidité en général, le traitement suivi, les hospitalisations ou les opérations subies depuis la découverte du souffle. En cas de non réponse, un second formulaire a été envoyé deux ou trois semaines après le premier. La Chancellerie de L'Etat de Genève ainsi que le Bureau Fédéral des Statistiques à Berne nous ont indiqué respectivement le nombre exact de décès parmi nos patients et la cause du décès.

Analyse statistique des facteurs pronostics

Les données cliniques et démographiques des deux groupes de patients ont été analysées dans le but de déterminer leur utilité comme indicateur de risque vis-à-vis d'une complication cardio-vasculaire ou cérébro-vasculaire, mortelle ou non. Les tests d'association entre chaque variable et la survenue d'un événement ultérieur sont basés sur la statistique du chi-carré de Pearson pour les données de numération (présence d'un souffle carotidien, résultat du Doppler supra-orbitaire, sexe, diabète, etc) et le test t de Student pour les variables quantitatives (âge, durée du followup, TAHs et TAHd).

Cette analyse nous a conduit à construire des tables où le degré d'association de chaque facteur avec une complication ultérieure est calculé pour lui-même, sans égard aux combinaisons possibles. En cas d'association de plusieurs facteurs, les poids relatifs de chacun d'eux s'additionnent.

TABLEAU I

Motif de consultation des malades présentant un souffle carotidien.

Symptomatologie d'ischémie cérébrale présente	<u>36</u>
* Accident cérébro-vasculaire avec séquelles permanentes	7
* Accident vasculaire cérébral transitoire	5
* Symptomatologie pouvant être attribuée à une ischémie cérébrale	24
Symptomatologie d'ischémie cérébrale absente	<u>146</u>
* Souffle asymptomatique seul	27
* Insuffisance artérielle des membres inférieurs	105
* Divers	14

TABLEAU II

Comparabilité des deux groupes de malades pour chaque facteur étudié.

Age	$X^2 = 3,794$	DL = 5	0.5	$\angle p$	$\angle 0.75$
Sexe	$X^2 = 1,599$	DL = 1	0.20	$\angle p$	$\angle 0.30$
Tabac	$X^2 = 5,313$	DL = 3	0.1	$\angle p$	$\angle 0,25$
Hyperlipémie	$X^2 = 0,821$	DL = 1	0.3	$\angle p$	$\angle 0.4$
Diabète	$X^2 = 4,672$	DL = 1	0.025	$\angle p$	$\angle 0.05$

TAHsyst.	t = 2.722	DL = 317	0.5	$\angle p$	
TAHdiast.	t = 0.192	DL = 311	0.5	$\angle p$	

TABLEAU III

Valeur prédictive des données cliniques et démographiques vis-à-vis d'une complication cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire mortelle.					
	Nombre total de patients	Complication vasculaire mortelle (v)	Complication cérébro-vasculaire mortelle (cv)	X^2_v	X^2_{cv}
Souffle carotidien					
Présent	182	20	6		
Absent	183	13	6	1.675	-
Doppler supra-orbitaire					
Normal	118	10	4		
Pathologique	34	4	0	0.342	1.184
Complication vasculaire cérébrale antérieur					
Oui	20	4	3		
Non	345	29	9	3.090	9.129
Complication cardio-vasculaire antérieur					
Oui	27	2	1		
Non	338	31	11	0.095	0.016
Endartériectomie ant.					
Oui	5	0	0		
Non	360	33	12	0.504	0.173
Sexe					
M	246	23	11		
F	119	10	1	0.087	3.326
Hyperlipémie					
Oui	54	3	0		
Non	311	30	12	0.936	2.154
Diabète					
Oui	79	12	2		
Non	286	21	10	4.635	0.181
Souffle carotidien comme signe d'appel					
Oui	27	2	1		
Non	155	19	5	0.530	0.017
Autre symptôme d'appel					
Oui	36	1	0		
Non	146	20	6	3.374	1.529
TAHs > 16 mm Hg					
Oui	172	20	7		
Non	147	13	5	0.663	0.098
TAHd > 9.5 mm Hg					
Oui	115	14	6		
Non	198	18	5	0.753	1.555
Tabac					
Oui	173	15	7		
Non	62	12	0	5.124	2.586

TABLEAU III a

	Complication vasculaire mortelle (v)		Complication cérébro-vasculaire mortelle (cv)		t (v)	t(cv)
	Oui	Non	Oui	Non		
Age au moment du contrôle ou de la mort (années)						
Moyenne	73,0	67,3	71,2	67,6	2,875	1,108
DS	7,2	11,2	8,5	11,1	***	
Durée du follow-up (mois)						
Moyenne	19,6	30,8	15,9	30,8	3,128	2,548
DS	14,4	20,0	14,8	20,0	***	**
TAHs						
Moyenne	16,9	15,9	17,2	16,1	1,931	1,373
DS	2,8	3,1	3,2	2,7	*	
TAHd						
Moyenne	9,5	9,1	10,0	9,1	1,457	2,170
DS	1,5	1,5	1,6	1,4		*

Table des valeurs limites de comparaison

* X^2 (p=0,05, DL=1) = 3,841** X^2 (p=0,05, DL=317) = 1,645*** X^2 (p=0,01, DL=363) = 2,326**** X^2 (p=0,005, DL=363) = 2,576

TABLEAU IV

Valeur prédictive des données cliniques et démographiques vis-à-vis d'une complication cérébro-vasculaire mortelle ou non mortelle.				
		Nombre total de patients	Complications cérébro-vasculaires mortelles et non-mortelles	χ^2
Souffle carotidien				
Présent		149	9 = 6 %	0,120
Absent		156	8 = 5 %	
Doppler supra-orbitaire				
Normal		95	8	0,750
Pathologique		8	1	
Complication vasculaire cérébrale antérieure				
Oui		22	6	21,212
Non		283	11	
Endartériectomie ant.				
Oui		3	0	0,239
Non		301	17	
Sexe	M	201	12	0,176
	F	104	5	
Hyperlipémie				
Oui		54	0	3,873
Non		251	17	
Diabète				
Oui		79	4	0,085
Non		224	13	
Souffle carotidien comme signe d'appel				
Oui		22	2	0,003
Non		127	12	
Autre symptôme d'appel				
Oui		33	4	0,370
Non		116	10	
TAHS 16mm Hg	Oui	148	9	0,032
	Non	121	8	
TAHd 9,5mm Hg	Oui	109	9	4,351
	Non	154	4	
Tabac	Oui	141	9	0,711
	Non	50	5	

RESULTATS

Réponses aux questionnaires

Chez les malades présentant un souffle carotidien, nous avons obtenu 149 réponses sur 182 lettres envoyées (82%). Dans le groupe témoin, 183 questionnaires ont été envoyés et 156 personnes ont répondu (85%). Le nombre des décès parmi les personnes n'ayant pas répondu au questionnaire a pu être déterminé grâce aux renseignements fournis par la Chancellerie d'Etat.

Mortalité

Pendant la durée d'observation, la mortalité a été de 21% dans le groupe avec souffle carotidien contre 17% dans le groupe témoin (Fig 1). Cette différence n'est pas statistiquement significative. Comme le montre la figure 1, la mortalité des deux groupes est nettement plus élevée que celle d'une population suisse de même âge. Dans le groupe avec souffle carotidien, 11% des décès sont secondaires à des accidents vasculaires, cardiaques ou cérébraux, contre 7% dans le groupe sans souffle (Fig. 2). La différence n'est pas statistiquement significative. Le nombre des AVC mortels est identique dans les deux groupes (Fig. 3). A l'exception d'un seul cas, tous les décès secondaires à une affection vasculaire cardiaque ou cérébrale se sont produits pendant les 42 premiers mois d'observation.

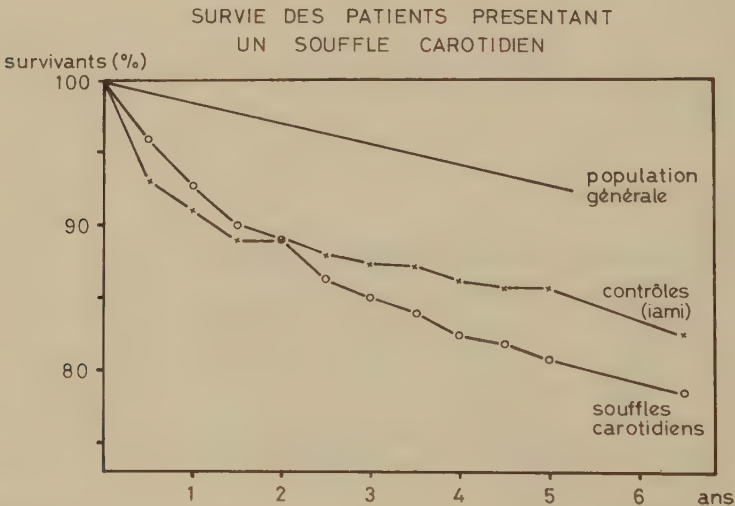


FIGURE 1

Survie globale pour les deux groupes de patients, comparée à la survie d'une population générale de même âge.

FIGURE 2

Incidence des décès cérébro-vasculaires et cardiaques pour les deux groupes.

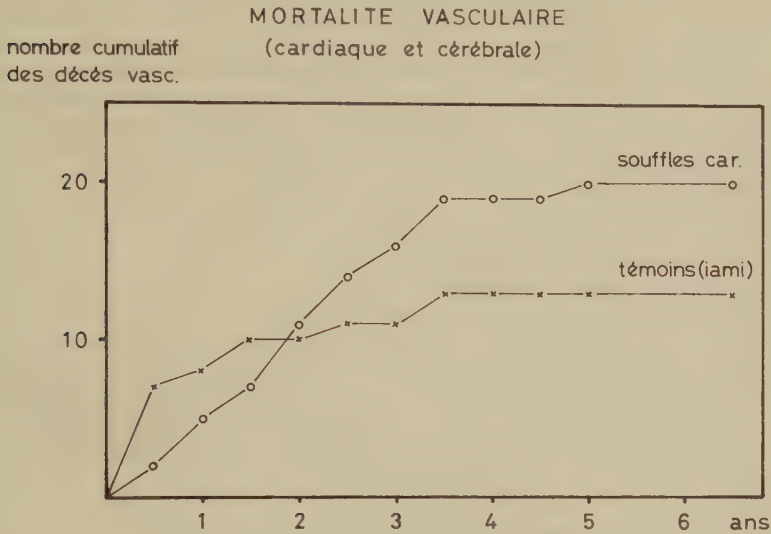
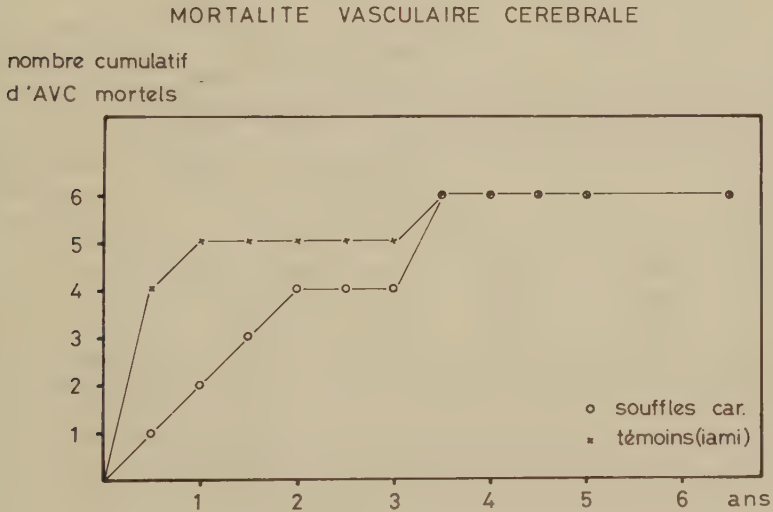


FIGURE 3

Incidence des décès cérébro-vasculaires pour les deux groupes.



La valeur prédictive de différents facteurs vis-à-vis d'une complication vasculaire mortelle est exposée dans le tableau III. Le souffle carotidien n'a aucune valeur prédictive d'un AVC mortel, puisque ces derniers sont aussi fréquents dans le groupe sans souffle carotidien. L'examen de l'artère supra-orbitaire par la méthode de Doppler n'a pas non plus de signification pronostique en ce qui concerne la survenue d'un AVC mortel. Par contre, la présence d'un AVC dans l'histoire du malade a une signification prédictive nette d'un décès provoqué par un nouvel AVC. Parmi les autres facteurs étudiés, seule l'hypertension artérielle diastolique constitue un risque significatif. Curieusement, les non fumeurs présentent une mortalité vasculaire plus élevée que les fumeurs. Les diabétiques meurent plus souvent d'un accident vasculaire cardiaque, mais ne font pas plus d'AVC mortels.

Accidents vasculaires cérébraux

L'incidence de l'ensemble des complications cérébro-vasculaires, mortelles ou non, est de 5,1% dans le groupe témoin et de 6% dans le groupe présentant un souffle carotidien (Tableau IV). Cette différence est loin d'être statistiquement significative. Ni le souffle carotidien, ni l'examen de l'artère supra-orbitaire par la méthode de Doppler ne représentent une valeur prédictive d'un AVC. Par contre, une hypertension artérielle, une hyperlipidémie et la présence d'un AVC dans l'histoire du malade ont une très nette signification prédictive d'un nouvel AVC.

Discussion

Dans une étude rétrospective basée sur des réponses à un questionnaire, une partie des malades seulement communiquent les informations demandées ; les non répondants ne constituent par forcément une population comparable au groupe de malade ayant répondu, en particulier en ce qui concerne la morbidité et la mortalité. Au contraire, une importante partie des causes de non réponse pourrait être précisément liée à l'état de santé des malades. Ce groupe de non répondants peut donc constituer un biais déformant les résultats de l'étude. Dans ce travail, nous avons pu éviter cet inconvénient, en obtenant des informations complètes concernant la mortalité et la cause de mort de tous les malades auxquels le questionnaire a été envoyé.

Le souffle carotidien constitue le principal signe clinique d'une atteinte occlusive des artères à destination cérébrale. Le résultat le plus surprenant de cette étude indique que le souffle carotidien n'a aucune valeur prédictive d'un AVC. Si la mortalité vasculaire de ce groupe de malades est néanmoins plus élevée que celle de la population générale du même âge, la cause du décès est le plus souvent cardiaque. La mise en évidence d'un souffle carotidien permet donc avant tout de suspecter une artériosclérose avec le risque cardiaque que cette affection comporte, mais le malade ne sera pas plus menacé d'un ictus qu'un patient souffrant d'une insuffisance artérielle des membres inférieurs.

L'examen de l'artère supra-orbitaire par la méthode de Doppler a pour but de détecter les répercussions hémodynamiques d'une éventuelle sténose de la carotide interne. Les résultats de ce test étant de plus en bonne corrélation avec l'artériographie (21), on pouvait s'attendre à trouver là un moyen de dépister, parmi les souffles carotidiens ceux qui comportaient le plus grand risque d'AVC. Ce travail montre qu'il n'en est rien. Il est important d'ajouter que la valeur prédictive des lésions anatomiques, telles qu'elles peuvent être détectées par l'artériographie, n'est pas établie chez les sujets n'ayant jamais eu de symptômes d'insuffisance vasculaire cérébrale.

La présence d'un AVC permanent ou transitoire dans l'histoire d'un malade constitue le facteur qui a la plus nette valeur prédictive d'un nouvel AVC. C'est donc dans ce groupe de patients que les mesures préventives, médicales ou chirurgicales, doivent être tout particulièrement appliquées, qu'un souffle carotidien soit présent ou non. Les symptômes moins précis suggérant une insuffisance cérébro-vasculaire, tels que vertiges, instabilité, perte de connaissance, troubles mnésiques etc. n'ont pas de valeur prédictive d'un AVC. Il est cependant intéressant de noter que les patients présentant de tels symptômes sont plus souvent victimes d'un accident cardiaque mortel, la valeur de X^2 approchant du niveau de signification (3, 374).

Parmi les facteurs de risque classiques de l'artériosclérose, l'hypertension artérielle diastolique et l'hyperlipémie ont une valeur prédictive d'un AVC, alors que ce n'est pas le cas pour le diabète, où les décès cardio-vasculaires prédominent. La relation du tabagisme avec la mortalité vasculaire est pour le moins inattendue : dans cette série de malades, les fumeurs sont moins touchés par les accidents vasculaires mortels que les non fumeurs. Ce paradoxe est peut-être explicable par l'âge des patients : le tabagisme pourrait avoir éliminé à un âge plus précoce les gros fumeurs ou les sujets spécialement sensibles à l'action athérogénique du tabac. D'autre part, il n'a jamais été démontré que la suppression du tabac après l'âge de 65 ans diminuait le risque d'accidents vasculaires. La lutte contre le tabagisme se justifie donc pleinement chez l'adulte jeune, mais elle perd son sens après 65 ans, en tout cas en ce qui concerne la prévention des accidents vasculaires.

Les résultats de cette étude doivent être considérés dans la perspective de la prévention des AVC. Un souffle carotidien asymptomatique, sans valeur prédictive d'un AVC, ne doit pas faire envisager un traitement chirurgical. La correction de l'hypertension artérielle et de l'hyperlipidémie doivent constituer les piliers de la prévention médicale des AVC. Les malades ayant présenté un AVC transitoire ou permanent sont particulièrement menacés, qu'un souffle carotidien soit audible ou non. C'est donc parmi ces malades que doivent être sélectionnés les candidats à la chirurgie vasculaire préventive.

RESUME

Ce travail est une étude rétrospective destinée à préciser le pronostic des malades chez lesquels un souffle carotidien avait été mis en évidence. L'évolution de 182 patients présentant un souffle carotidien diagnostiqué entre 1970 et 1976 a été comparée à celle de 183 malades souffrant d'insuffisance artérielle des membres inférieurs. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ne se produisent pas plus souvent chez les sujets porteurs d'un souffle carotidien asymptomatique. L'examen de l'artère supra-orbitaire par la méthode de Doppler n'a aucune valeur prédictive d'un AVC. L'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie constituent un risque net d'AVC. Les malades ayant eu un AVC permanent ou transitoire sont particulièrement menacés. En ce qui concerne la prévention des AVC, on peut déduire de ce travail qu'un souffle carotidien asymptomatique ne doit pas être traité chirurgicalement. La mise en évidence d'un souffle carotidien suggère avant tout l'existence d'une maladie artérioscléreuse avec la menace qu'elle représente, mais ne constitue pas un risque spécifique en ce qui concerne les AVC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation mondiale de la santé, Genève : World Health Statistics Annual 1 - 1964 - 1969 (1968 - 1972).
2. YATES, P.O., HUTCHINSON, E.C. : Cerebral infarction : The role of stenosis of the extra-cranial cerebral arteries. Med. Res. Counc., Spec. Rep. Series No 300. London : H. M. S. O. 1961
3. NICK, J., GUILLARD, A : Sténoses athéromateuses de la carotide interne. Mode d'expression clinique. Examen complémentaires. Traitement. Bull. Soc. med. Hôp. Paris 118, 1263, 1967
4. WOOD, E., CORREL, J. : Atheromatous ulceration in major neck vessels as a cause of cerebral embolism. Acta Radiologica Diagnostica 9, 520, 1969
5. Symposium international sur la circulation cérébrale. Embolie et sténose carotidiennes athéromateuse : Sandoz édit., p. 275 Paris 1965
6. JULIAN, O.C., DYE, W.S., JAVID, H., HUNTER, J. A. : Ulcerative lesions of the carotid artery bifurcation. Arch. Surg. 86, 803, 1963
7. WERNER, A. : Accidents vasculaires cérébraux : diagnostic et traitement. Duchosal P.W. et Krähenbühl B. (ed). Editions Hans Huber, Bern 1974, p. 11
8. WHISNANT, J., SIEKERT, R. G., MILLIKAN, C. H. : Ischemic cerebrovascular disease. Peripheral vascular disease, 4 th edition, Saunders, p. 247
9. RENNIE, L., BORJE, E., McDOWELL, F. : Arterial bruits in cerebro-vascular disease. Neurology 14, 751, 1964
10. FISCHER, C. M. : Occlusion of the carotid arteries. Arch Neurol. & Psychiatr. (Chic) 72, 187, 1954
11. HALSEY, J. F., LAMPTON, T. D., RAFFEL, S. C., et al. : Prospective study of stroke epidemiology by health questionnaire. Transactions of the Sixth Princeton Conference on Cerebral Vascular Diseases, Siekert R. G. and Whisnant J. P. (ed). Grune & Stratton, N. Y. , p. 10, 1968
12. McDOWELL, F., EJRP, B. : Arterial bruits in cerebro-vascular disease. A follow-up study. Neurology 6, 1127, 1966
13. MEYERS, J. S. : Discussion of McDowell F., Rennie, L. Ejrup, B. : Transactions of the Fifth Princeton Conference on Cerebral Vascular Diseases, Siekert R. G. and Whisnant J. P. (ed) Grune & Stratton N. Y. p. 130, 1966
14. ROB, C. : Discussion of McDowell F., Rennie, L. Erjup, B. : Transactions of the Fifth Princeton Conference on Cerebral Vascular Diseases, Siekert R. G. and Whisnant J. P. (ed). Grune & Stratton, N. Y. p. 131, 1966

15. MATTHEWS, W. B. : Observations on the carotid bruit.
J. Neurol Neurosurg Psychiat. 24, 161, 1961
16. MARSHALL, J. : Angiography in the investigation of ischemic episodes in the territory of the internal carotid artery.
Lancet L, 719, 1971
17. RABEL, J. , GAUTHIER, G. , PSITTAS, K. , RICCI, A. , SORIANO, H. , TSACOPOULOS, M. : Les signes oculaires dans les affections carotidiennes. Ophtalmologica 161, 324, 1970
18. LOBSTEIN, A. : Valeurs et limites de l'ophtalmodynamometrie dans le diagnostic et le traitement des occlusions carotidiennes. Atti del Simposio sulla guardo alla oftalmodinamometria (Modena, 2. 3. 6. 1965), p 308
19. MORAX, P. V. , ARON-ROSA, D. , GAUTIER, H. C. : Symptômes et signes ophtalmologiques des sténoses et occlusions carotidiennes. Bul. Soc. Ophtal. Fr. (numéro spécial), 184, 1970
20. BROCKENBROUGH, E. C. : Screening for the prevention of stoke : Use of a Doppler flowmeter. Parks Electronics, Seattle 1970
21. LYE, C. R. , SUMMER, D. S. STRANDNESS, D. F. : The accuracy of the supra-orbital Doppler examination in the diagnosis of hemodynamically significant carotid occlusive disease. Surgery 79, (1), 42, 1976
22. WISE, G. , BROCKENBROUGH, E. C. , MARTY, N. : The detection of carotid artery obstruction : a correlation with arteriography. Stroke 2, 105, 1971
23. Lo GERFO, F. W. , MASON, G. R. : Directional Doppler studies of supra-orbital artery flow in internal carotid stenosis ans occlusion. Surgery 76, (5), 723, 1974

